



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Neurocirurgia

Terapêutica dos Gliomas de Baixo Grau em Idade Pediátrica

André Rolo Martins

Junho'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Neurocirurgia

Terapêutica dos Gliomas de Baixo Grau em Idade Pediátrica

André Rolo Martins

Orientado por:

Prof. Doutora Cláudia Faria

Junho'2017

Abstract

Os tumores do sistema nervoso central (SNC) são os tumores sólidos mais comuns em idade pediátrica e representam a segunda causa de morte relacionada com cancro, entre os 0 e os 19 anos, ultrapassados só pela leucemia. Destes tumores, os gliomas de baixo grau representam 40-45%.

O tratamento dos gliomas de baixo grau em idade pediátrica tem como *gold standard* a remoção cirúrgica total. Esta está associada a uma sobrevida livre de progressão aos 5 anos, de 97%. No entanto, nos casos em que o glioma não pode ser totalmente removido, o tratamento fica limitado ao uso de radioterapia ou de quimioterapia. A radioterapia proporciona sobrevidas livres de progressão aos 5 anos, na ordem dos 70%, mas provoca uma toxicidade considerável no tecido cerebral dos pacientes, em idades fulcrais para o correcto desenvolvimento do SNC. A quimioterapia é responsável por uma menor toxicidade, mas nenhum dos vários regimes de quimioterapia usados permite sobrevidas livres de progressão aos 5 anos, superiores a 60%.

Devido às elevadas taxas de progressão em crianças com gliomas de baixo grau inoperáveis, muitas acabam por ser sujeitas a tratamentos prolongados, levando a maior morbilidade. Este paradigma tem levado as equipas médicas a encarar o glioma de baixo grau como uma doença crónica, centrando o tratamento das crianças afectadas no equilíbrio entre os benefícios dos tratamentos e a morbilidade que esta acarreta.

Para preencher esta necessidade de um tratamento eficaz, capaz de prevenir a morbilidade e reduzir a toxicidade a que estes doentes são submetidos, agentes dirigidos a alvos terapêuticos moleculares específicos destes tumores têm sido investigados.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Palavras-chave: gliomas de baixo grau, terapêutica dirigida a alvos moleculares, neurocirurgia pediátrica.

Abstract

Tumours of the central nervous system (CNS) are the most common solid tumours in children and are the second most common cancer-related cause of death between the ages 0 to 19, after leukaemia. Forty to forty five percent of these tumours are pediatric low-grade gliomas.

The gold standard of treatment for pediatric low-grade gliomas is gross total resection, since it is associated to a 5-year progression-free survival of 97%. However, when the glioma can't be completely removed, the treatment is limited to radiotherapy or chemotherapy. Although radiotherapy achieves 5-year progression-free survival rates of approximately 70%, it causes significant brain toxicity in patients, at key ages for neurodevelopment. Chemotherapy causes less toxicity, but none of the currently used chemotherapy regimens induces a 5-year progression-free survival above 60%.

Due to the high tumour progression rates in children with inoperable low-grade gliomas, many are subjected to long treatments, ending in higher morbidity. This fact has led medical teams to see pediatric low-grade gliomas as a chronic disease and to balance the benefits of therapy with the risk of its morbidity.

In order to fulfill the need for an effective treatment, capable of preventing morbidity and reducing the toxicity in these patients, specific molecular targeted agents have been investigated to treat pediatric low-grade glioma.

This End Essay expresses the opinion of its author and not FML's.

Keywords: low-grade gliomas, molecular targeted therapy, pediatric neurosurgery.

Índice

Resumo	2
Abstract	3
Índice	4
Gliomas de Baixo Grau	5
Definição	5
Classificação	5
Localizações	5
Tipos histológicos	7
Clínica	7
Epidemiologia	8
Tratamento actual	10
Cirurgia	11
Quimioterapia	12
Radioterapia	15
Novas Terapêuticas	18
As Vias Alvo	18
Via Ras-Raf-MAPK	18
Via do PI3K-Akt-mTOR	20
Receptores Tirosina Cinase	20
Os Agentes	21
Vemurafenib	21
Dabrafenib	22
Sorafenib	22
Everolimus	23
Bevacizumab	23
Conclusão	25
Agradecimentos	26
Bibliografia	27
Anexos	31

Gliomas de Baixo Grau

Definição Os gliomas são tumores com origem em células da glia, uma substância não-neuronal composta por células que formam a mielina e providenciam suporte, protecção e mantêm a homeostasia das células neuronais. Entre estas células estão compreendidos os astrócitos, os oligodendrócitos, as células ependimárias e a microglia.

Classificação Os gliomas eram divididos pela classificação de 2007 da OMS, segundo as suas características histológicas, em gliomas de grau I, II, III e IV. Os gliomas de baixo grau (GBG) são do tipo I - tumores bem circunscritos - ou do tipo II - tumores difusamente infiltrativos com atipia citológica. Os gliomas de grau III – com anaplasia e actividade mitótica – e de grau IV - com proliferação microvascular e/ou necrose - constituem os gliomas de alto grau. (Louis *et al.*, 2007). Nos gliomas de baixo grau há uma grande heterogeneidade de localizações, respostas à terapêutica e comportamento biológico dos vários tumores que integram este grupo. A nova classificação da OMS de 2016 tem em conta o perfil molecular destes tumores além da sua histologia, tendo melhor correlação biológica e clínica, e passando a desaconselhar o uso do termo “glioma de baixo grau” (Louis *et al.*, 2016).

Neste trabalho, uma vez que os artigos que abordo foram realizados tendo por base a classificação de 2007 e a designação de gliomas de baixo grau, e para não extrapolar ilações desadequadas, vou manter esta antiga classificação e designação.

Localizações Os GBG são tumores muito heterogêneos, com diferentes tipos histológicos e surgem em localizações distintas do sistema nervoso central (Figura 1). O astrocitoma pilocítico – subtipo mais comum dos GBG – surge preferencialmente na linha média, especialmente na fossa posterior e via óptica. O ganglioglioma aparece tanto na linha média como nos hemisférios cerebrais. O astrocitoma de células gigantes subependimário ocorre quase exclusivamente nas paredes dos ventrículos. Já o astrocitoma difuso, o oligodendroglioma, o xantoastrocitoma pleomórfico, o glioma angiocêntrico e o tumor neuroepitelial disembrionoplástico tendem a aparecer mais frequentemente nos hemisférios cerebrais.

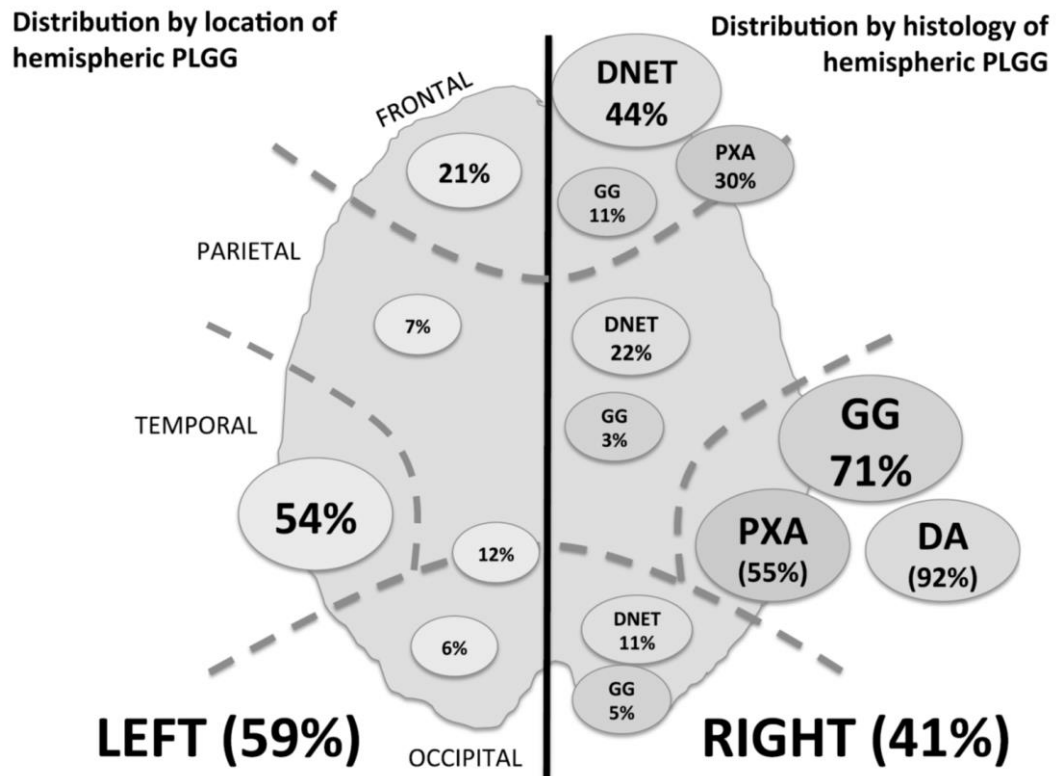


Figura 1 – Distribuição tendo em conta a localização e subtipos histológicos dos gliomas de baixo grau pediátricos (PLGG) hemisféricos. DNET: tumor neuroepitelial disembrionário, PXA: xantastrocitoma pleomórfico, GG: ganglioglioma, DA: astrocitoma difuso. (Adaptado de Lassaletta, Zapotocky, Bouffet, Hawkins, & Tabori, 2016)

Historicamente, o cerebelo é o local mais prevalente para o aparecimento de GBG em crianças. Os GBG cerebelosos representam 15% a 25% de todos os tumores pediátricos do sistema nervoso central. Por ordem decrescente, seguem-se os hemisférios cerebrais (10%-15%), a linha média profunda (10%-15%), a via óptica (5%) e, por último, o tronco cerebral (2%-4%) (Figura 2).

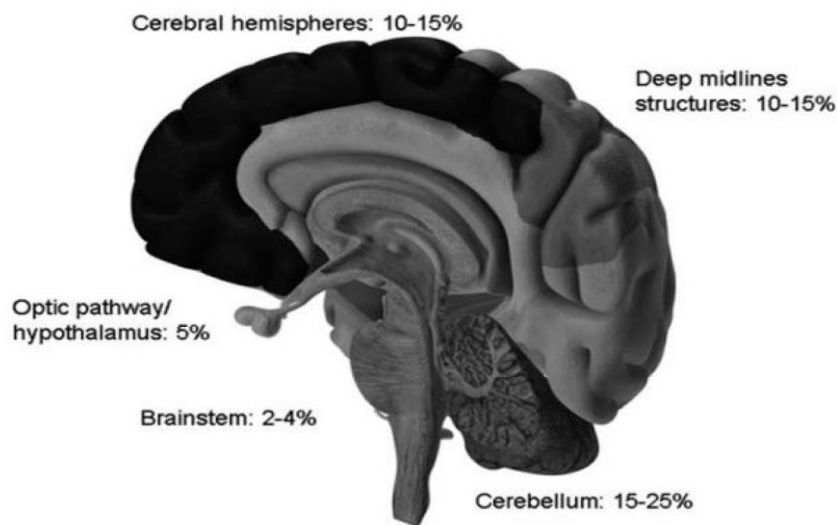


Figura 2 - Distribuição por localização dos gliomas de baixo grau pediátricos. Encontram-se representadas as frequências aproximadas dos gliomas de baixo grau em comparação com todos os tumores do sistema nervoso central pediátricos. (Adaptado de Sievert & Fisher, 2009)

Tipos histológicos

Os tipos histológicos mais comuns em crianças são o astrocitoma pilocítico de grau I da WHO (que perfaz 20% dos tumores cerebrais em doentes menores de 20 anos) e o astrocitoma fibrilar, seguidos pelos oligodendrogliomas, os gangliogliomas e os gliomas mistos (Wisoff *et al.*, 2011). Mesmo dentro de cada um destes tipos histológicos, os comportamentos tumorais são muito diversos (Packer *et al.*, 2016). Na Tabela suplementar 1, em anexo, encontram-se os principais tipos histológicos e os seus elementos mais característicos.

Clínica

Fazer o diagnóstico de um tumor cerebral numa criança pode ser difícil e, frequentemente, é diferido em algumas semanas. Num estudo de Edgeworth (1996), no Reino Unido, o atraso no diagnóstico de um tumor cerebral era de 20 semanas, em média. Isto ocorre em parte porque os sintomas costumam não ser constantes e são muitas vezes confundidos com sintomas gastrointestinais. Um diagnóstico falso de enxaqueca é feito num terço das crianças que se apresentam com cefaleias (Jacques & Cormac, 2013).

No caso dos gliomas de baixo grau, os principais sintomas com que se manifestam são convulsões *de novo*, cefaleias e náuseas. Os restantes sinais e sintomas dependem da localização do tumor: disartria, falta de força e alteração de comportamento (lobo frontal); alterações na linguagem e na visão (lobo temporal), alterações na visão (lobo

occipital); defeitos sensoriais e visuais (lobo parietal); hipertensão intracraniana decorrente de hidrocefalia (cerebelo). Frequentemente, os défices neurológicos são escassos aquando do diagnóstico.

Em termos de frequência os sintomas mais observados são: cefaleias (37%), sintomas oculo-visuais (25%), vômitos (18%), convulsões (15%), alterações da marcha (15%) e défices motores (11%) (Guerreiro Stucklin, Tabori, & Grotzer, 2016).

Epidemiologia

Os tumores cerebrais são os tumores sólidos mais comuns em idade pediátrica e representam a segunda causa de morte relacionada com cancro entre os 0 e os 19 anos (Johnson *et al.*, 2014). Adicionalmente, são responsáveis por 20% das emergências neurocirúrgicas (Jacques & Cormac, 2013).

Os gliomas de baixo grau representam 40% a 45% dos tumores cerebrais nesta faixa etária. O seu pico de incidência ocorre na primeira década de vida e não se verifica nenhuma preferência pelo género (Guerreiro Stucklin *et al.*, 2016).

A incidência de tumores cerebrais diminui com a idade, sendo a incidência, ajustada por idade, duas vezes superior em crianças com menos de 3 anos relativamente a crianças mais velhas (Jacques & Cormac, 2013).

Numa meta-análise de 2015 sobre a incidência mundial dos tumores cerebrais primários (De Robles *et al.*, 2015), um estudo apontou para uma prevalência de 6 por 100 000 pessoas para os gliomas (Porter, 2010). Também se verificou neste estudo que a incidência de todos os gliomas é mais elevada em adultos (14.07 por 100 000 pessoas-ano [95% IC: 11.98–16.52]) do que em crianças (0.18 por 100 000 pessoas-ano [94% IC: 0.10–0.33], $P < 0.05$). Contudo, o estudo só tomou em conta tumores com diagnóstico patológico disponível; se não restritos a estes, 14.07 por 100 000 pessoas-ano foi a prevalência encontrada num outro estudo (Elia-Pasquet *et al.*, 2004).

Com base em informação recolhida na base de dados da SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*), a sobrevida global aos 20 anos dos gliomas de baixo grau pediátricos é de 87%, a incidência cumulativa de morte por glioma aos 20 anos é de 12% e o risco de morte por glioma na idade adulta é muito baixo (Bandopadhyay *et al.*, 2014). Isto significa que se deve encarar o glioma de baixo grau como uma doença crónica, sendo o objectivo no tratamento destes doentes a prevenção da morbilidade e a

redução da toxicidade da terapêutica a que são submetidos (Guerreiro Stucklin *et al.*, 2016).

No mesmo estudo de 2014, Bandopadhyay *et al.* verificaram um maior risco de morte por cancro em crianças tratadas com radioterapia (hazard ratio de 3.9, $P < 0.0001$) e um maior risco de morte por doença em crianças com tumores não cerebelosos ou cuja histologia não fosse astrocitoma pilocítico e em crianças com menos de 2 anos (Bandopadhyay *et al.*, 2014). Num estudo de 2012, Ater *et al.* encontrou um risco 3,4 vezes superior de progressão ou recidiva em crianças com menos de um ano com gliomas de baixo grau, relativamente a crianças com idade superior a cinco anos (Ater *et al.*, 2012).

Tratamento actual

Os gliomas de baixo grau são considerados histologicamente benignos e têm uma excelente taxa de sobrevida (Guerreiro Stucklin *et al.*, 2016). A sobrevida global dos gliomas de baixo grau hemisféricos é acima de 90% (Fernández & Alonso, 2016). Porém, verifica-se que, não obstante a histologia e a biologia benignas, apenas 60 a 70% das crianças com gliomas de baixo grau são sobreviventes a longo prazo (Wisoff *et al.*, 2011).

Embora os gliomas de baixo grau apresentem taxas de sobrevida global elevadas, são responsáveis por considerável morbilidade, associada sobretudo ao crescimento tumoral e ao risco de malignização, obrigando a uma intervenção terapêutica.

Podem definir-se 4 grupos de doentes com gliomas de baixo grau pediátricos e respectivas abordagens clínicas: 1) crianças com um tumor ressecável nas quais é possível efectuar uma remoção cirúrgica total potencialmente curativa; 2) crianças com um tumor irressecável que têm uma evolução crónica, sendo submetidas a tratamentos de quimioterapia e/ou radioterapia, que podem induzir sequelas graves a longo prazo; 3) pacientes com neurofibromatose tipo 1 (NF1) e 4) pacientes com esclerose tuberosa (ET) e SEGA (*subependymal giant cell astrocytoma*) (Guerreiro Stucklin *et al.*, 2016).

A indicação para tratamento depende da evolução clínica e imagiológica, incluindo factores como a localização, histologia, crescimento e ressecabilidade do tumor e as características do doente, devendo ser discutida no âmbito de uma equipa multidisciplinar (Guerreiro Stucklin *et al.*, 2016).

A maioria dos gliomas irressecáveis é da linha média que compreende a via óptica, os núcleos da base, hipotálamo, tálamo e tronco cerebral. Estes gliomas apresentam em geral múltiplas progressões sintomáticas e, tanto o seu crescimento como o próprio tratamento convencional que requerem, causam sequelas neurológicas e endocrinológicas a longo prazo (Guerreiro Stucklin *et al.*, 2016).

De forma resumida, o algoritmo terapêutico é o seguinte (Figura 3): os tumores ressecáveis são submetidos a remoção cirúrgica total (RCT) seguida de vigilância clínica e imagiológica; os tumores irressecáveis ou residuais (i. e. após uma ressecção

incompleta) são submetidos numa primeira linha de tratamento a quimioterapia e posteriormente a radioterapia, se necessário (Guerreiro Stucklin *et al.*, 2016).

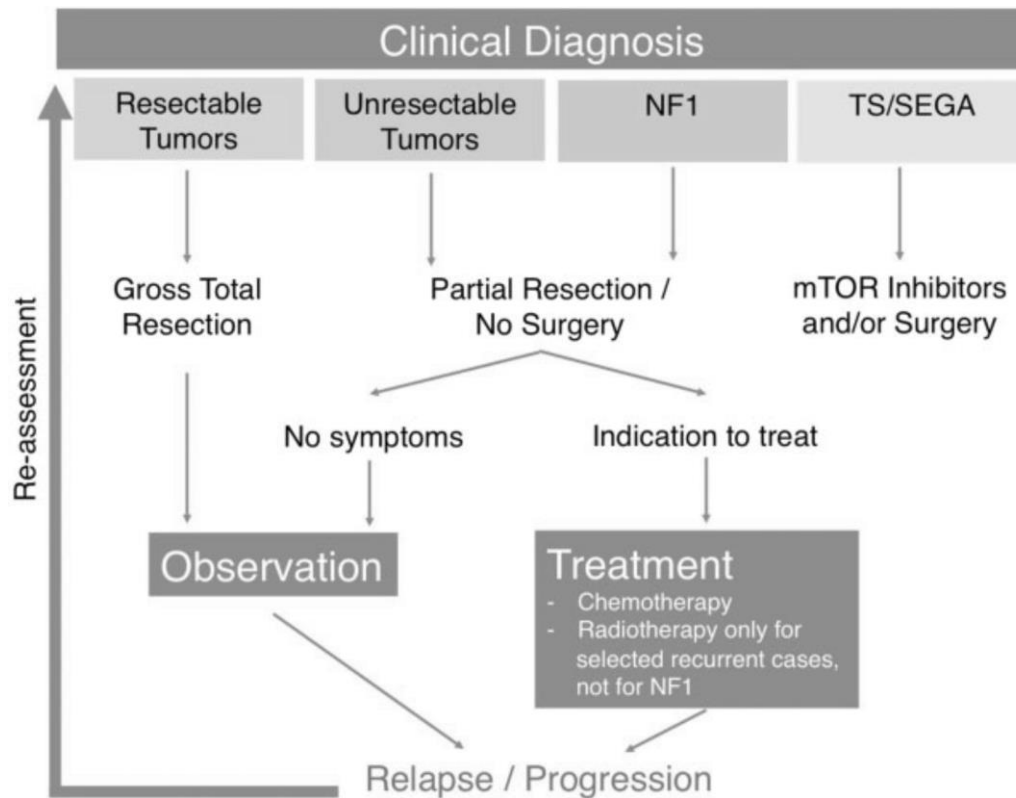


Figura 3 - Algoritmo terapêutico simplificado dos gliomas de baixo grau em idade pediátrica. (Adaptado de Guerreiro Stucklin *et al.*, 2016)

Cirurgia

A cirurgia é o tratamento de eleição dos gliomas de baixo grau circunscritos/ressecáveis. Num estudo prospectivo feito entre 1991 e 1996 com 518 pacientes submetidos a ressecção cirúrgica de gliomas de baixo grau, obteve-se, com a remoção cirúrgica total, taxas de sobrevida global aos 5 e 8 anos de 97% e 96%, respectivamente, e taxas de sobrevida livre de progressão aos 5 e 8 anos de 80% e 78%, respectivamente (Wisoff *et al.*, 2011). Neste estudo, a RCT foi conseguida em 64% dos participantes tendo variado consoante a localização do tumor. Foi possível em 74% dos tumores hemisféricos cerebrais e cerebelosos, mas em apenas 21% dos tumores hipotalamo-quiasmáticos e da linha média.

A existência de doença residual foi o factor determinante na taxa de sobrevida livre de progressão (SLP) das crianças submetidas a remoção cirúrgica, independentemente do

tipo histológico e da localização do tumor. No mesmo estudo, as crianças em que se confirmou uma remoção cirúrgica completa apresentaram uma SLP aos 5 anos de 94%, enquanto as crianças com tumor residual após a intervenção apresentaram uma SLP aos 5 anos de 56% (Wisoff *et al.*, 2011). O volume do resíduo tumoral teve também repercussões na SLP demonstrando taxas de SLP aos 5 anos de 59% nas crianças com tumor residual $<1.5 \text{ cm}^3$ e de 53% naquelas com tumores residuais $>1.5 \text{ cm}^3$ (Wisoff *et al.*, 2011). O mesmo autor verificou ainda que metade das crianças com resíduo tumoral manteve doença estável, sem necessidade de tratamento adjuvante, por mais de 5 anos. Este grupo de crianças apresentou uma sobrevida global aos 5 anos de 93%, justificando uma atitude de vigilância pós-cirúrgica quando assintomáticas e sem progressão tumoral (Wisoff *et al.*, 2011).

Exceções à ressecção cirúrgica são os tumores intrínsecos da membrana tectal, habitualmente indolentes; os tumores da via óptica no contexto de NF1 (embora, se atípicos, se proceda à biópsia cirúrgica); os SEGA no contexto de esclerose tuberosa, havendo uma alternativa que pode ser igualmente considerada - a rapamicina ou o everolimus, inibidores do mTOR, que possuem a vantagem de melhorar as outras lesões produzidas pela doença (Guerreiro Stucklin *et al.*, 2016).

Quimioterapia

A quimioterapia deve ser o tratamento de primeira linha em crianças com evidência clínica e/ou radiológica de progressão da doença, após cirurgia e vigilância, ou quando a primeira não foi possível (Guerreiro Stucklin *et al.*, 2016).

A radioterapia permite melhor controlo tumoral mas os efeitos tóxicos são significativos (Fernández & Alonso, 2016). Assim, não obstante os vários regimes de quimioterapia apresentarem SLP aos 5 anos abaixo dos 60%, esta é preferida por adiar ou mesmo evitar o uso de radioterapia no SNC das crianças (Fernández & Alonso, 2016).

Existem várias combinações de quimioterapia disponíveis para tratar crianças com gliomas de baixo grau, mas nenhuma específica para este tipo de tumor. A associação de carboplatina com vincristina (CV) é largamente usada como primeira linha de quimioterapia nos gliomas de baixo grau pediátricos. A combinação induz resposta em

52% dos doentes com recidiva ou progressão tumoral e em 62% dos doentes *naïve* (Fernández & Alonso, 2016). Num importante ensaio clínico de GBG pediátricos, o ensaio multicêntrico HIT-LGG de 1996 desenvolvido pela *German Society of Pediatric Oncology and Hematology*, o esquema CV foi administrado em crianças menores de 5 anos com sintomas graves/progressão radiológica após a remoção parcial ou apenas biópsia do tumor (Figura 4) (Müller *et al.*, 2013). Em 216 crianças tratadas verificou-se uma SLP aos 5 anos de 47% (Gnekow, Falkenstein, & von Horstein, 2012). A associação CV também foi usada no estudo SIOP-LGG de 2004 estando descrita uma SLP aos 5 anos de 46%. Neste estudo, foi adicionado etoposido ao esquema CV (CVE) no tratamento de indução. No entanto, não se observou melhoria na SLP, na sobrevida global ou na resposta radiológica. A associação CV é bem tolerada, estando apenas descrita uma percentagem cumulativa de reacções alérgicas à carboplatina na ordem dos 40%-53% (Fernández & Alonso, 2016).

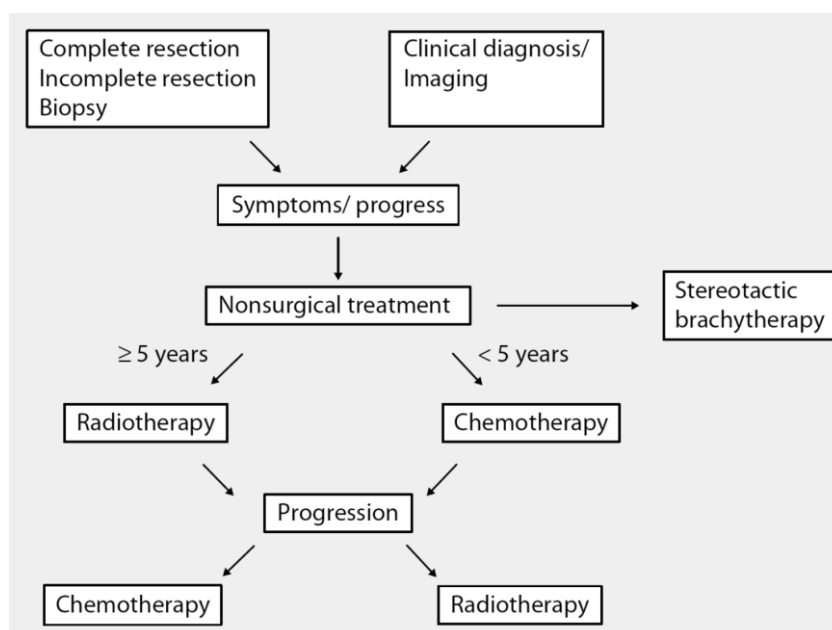


Figura 4 - Estratégia terapêutica do estudo HIT-LGG de 1996. (Adaptado de Müller *et al.*, 2013)

A combinação de cisplatina com etoposido também tem sido usada como primeira linha de tratamento na Europa. Este esquema permitiu 70% de respostas objectivas e uma SLP aos 3 anos de 78%, tendo-se verificado no entanto défices auditivos em 28% dos pacientes (Massimino *et al.*, 2002). Um ensaio clínico posterior com doses menores de cisplatina e etoposido documentou diminuição da toxicidade e manutenção dos *outcomes* (Massimino *et al.*, 2010).

Dentro das combinações sem platinas, o regime baseado na nitrosureia - TPDCV (tioguanina, procarbazona, dibromodulcitol, lomustina e vincristina) – apresentou resultados promissores. Entre 1984 e 1992 foi usado em 42 crianças, obtendo-se uma SLP aos 3 anos de 45%. A combinação era bem tolerada e podia ser feita em ambulatório (Prados *et al.*, 1997). Crianças com gliomas hipotálamo-quiasmáticos foram alvo de um seguimento prolongado, tendo-se verificado uma SLP aos 5 e 15 anos de 30.3% e 23.4%, respectivamente (Mishra *et al.*, 2010).

Num estudo publicado em 2012, a combinação do esquema TPCV foi comparada com o esquema CV tendo-se verificado uma sobrevida livre de eventos (SLE) aos 5 anos, de 52% com TPCV e de 39% com CV. Porém, a toxicidade, sobretudo a nível hematológico e no SNC, foi ligeiramente superior no TPCV (Ater *et al.*, 2012).

A vimblastina administrada uma vez por semana foi usada em 2012, num estudo multicêntrico de fase II em crianças com gliomas de baixo grau, com falência terapêutica à radioterapia ou à quimioterapia. Verificou-se resposta radiológica em 36% das crianças e uma SLE aos 5 anos de 42%. A vimblastina foi bem tolerada e a principal toxicidade (hematológica) pode ser controlada com redução da dose. Não há evidência de toxicidade a longo prazo, mesmo em tratamentos prolongados (Bouffet *et al.*, 2012). Actualmente, está a ser investigado o seu uso como tratamento de primeira linha (NCT00575796).

Por último, existem a vinorelbina e a temozolomida. A vinorelbina, um vinca-alcalóide sintético, foi utilizada em crianças com gliomas da via óptica recém-diagnosticados ou em progressão, tendo-se verificado uma taxa de resposta de 63% e uma sobrevida livre de eventos aos 5 anos de 37% (Cappellano *et al.*, 2015). A temozolomida é um agente alquilante oral com óptima biodisponibilidade e passagem pela barreira hematoencefálica (BHE), com eficácia em vários tumores do SNC e que pode ser administrada em ambulatório, factor importante no contexto pediátrico. Foi estudada num ensaio de fase II em 2007 em crianças com GBG recorrentes ou progressivos, atingindo uma taxa de resposta de 54% e uma SLP aos 2 e 4 anos de 51% e 17%, respectivamente. Os efeitos adversos mais frequentes foram trombocitopenia e neutropenia (S. Gururangan

et al., 2007). Apresenta, no entanto, um risco potencial de desenvolvimento de neoplasias secundárias (Ater *et al.*, 2012).

Apesar desta área da oncologia pediátrica estar em permanente mudança e actualização, procuram definir-se protocolos de tratamento para crianças com GBG. O *Hospital for Sick Children em Toronto, Canada*, definiu o seguinte protocolo baseado na evidência actual: em primeira linha usam vimblastina em administração semanal; em segunda linha, usam a associação carboplatina/vincristina; e em terceira linha usam a combinação TPCV (Guerreiro Stucklin *et al.*, 2016).

Radioterapia

Ainda está por definir o papel da radioterapia nas crianças com gliomas de baixo grau. Por um lado, os efeitos adversos da radioterapia são importantes e procura evitar-se o seu uso. Por outro lado, procura tornar-se a radioterapia mais segura para que possa ser mais utilizada.

A técnica mais usada é a irradiação externa fraccionada conformacional 3D, em que a dose de radiação é distribuída em fracções diárias e planeada a sua realização com o auxílio de computadores e cortes de ressonância magnética ponderados em T2, de forma a limitar a radiação dispersa no tecido saudável circundante ao tumor (Kortmann *et al.*, 2003a).

Relativamente à idade em que as crianças podem ser tratadas com radioterapia, o consenso ainda não foi obtido. Ensaio como o SIOP e o HIT-LGG, usaram como limite de idade os 5 anos, abaixo dos quais uma criança não pode ser tratada com radioterapia. Isto prende-se sobretudo com o risco de toxicidade e não com a eficácia da radioterapia. A radioterapia é considerada opção terapêutica em tumores recorrentes ou que progridem após quimioterapia, em combinação com alguns regimes de quimioterapia de segunda linha (Figura 4) (Müller *et al.*, 2013). No estudo multicêntrico HIT-LGG de 1996 foi usada Radioterapia Externa Fraccionada (REF) em astrocitomas pilocíticos refractários, tendo-se obtido uma SLP aos 5 anos de $75\pm 11\%$ (Müller *et al.*, 2013).

Quanto à dose de radiação, é aceite que deve encontrar-se entre os 45 Gy e os 54 Gy, fraccionada em doses de 1.8 Gy dependendo da idade aquando do tratamento, da

localização do tumor e da extensão da doença (Kortmann *et al.*, 2003a). Todavia, uma análise do HIT-LGG publicada em 2013 que analisou o braço da radioterapia no estudo verificou que, no caso dos astrocitomas pilocíticos, doses normalizadas de radiação acima de 50.4 Gy não aumentaram a SLP. Concluiu-se que a dose máxima normalizada pode ser reduzida para 50.4 Gy sem pôr em causa o controlo tumoral nestes tumores (Müller *et al.*, 2013). Estes limites também foram incluídos em ensaios como o SIOP-LGG e o HIT-LGG.

Tendo em conta que a probabilidade de obter uma remoção cirúrgica total depende em grande parte da localização do tumor, a radioterapia raramente é equacionada nos gliomas de baixo grau hemisféricos cerebrais ou cerebelosos, uma vez que apresentam elevadas taxas de remoção total. Já nos tumores da linha média supratentoriais, a RCT é possível num menor número de casos e apresenta um risco elevado de morbilidade (Wisoff *et al.*, 2011).

A radioterapia permite um bom controlo tumoral estando associada em diversos estudos a uma sobrevida global aos 5 anos na ordem dos 90% (Müller *et al.*, 2013). No HIT-LGG de 1996 verificou-se uma SLP e uma sobrevida global (SG) aos 5 anos de $76\pm 5\%$ e $96\pm 2\%$, respectivamente, para os astrocitomas pilocíticos (Müller *et al.*, 2013). Outros estudos reportam mesmo uma SLP aos 5 anos acima dos 80% (Guerreiro Stucklin *et al.*, 2016). Adicionalmente, no caso dos tumores das vias ópticas pode conferir uma estabilização ou mesmo melhoria da função visual, de acordo com vários estudos (Kortmann *et al.*, 2003a).

A contrapartida de ter uma SLP de cerca de 80% em crianças com gliomas de baixo grau tratadas com radioterapia, é a morbilidade e mortalidade significativas a longo prazo. Um estudo de 2014 analisou os dados recolhidos pela SEER de cerca de 4004 indivíduos em idade pediátrica com gliomas de baixo grau tendo identificado a radioterapia como factor de prognóstico negativo (Bandopadhyay *et al.*, 2014). De facto, crianças tratadas com radioterapia tinham uma SG inferior e um risco superior de morte por doença (*hazard ratio* de 3.9, $P < 0.0001$) quando comparadas com as que não tinham sido tratadas com radioterapia (Figura suplementar 1, em anexo). Além disso, essas crianças apresentavam também um risco acrescido de mortalidade por doenças

induzidas pela radiação, como neoplasias secundárias e vasculopatias (Bandopadhyay *et al.*, 2014). Outros efeitos secundários a longo prazo atribuídos à radioterapia incluem lesões difusas da substância branca, défices neurológicos focais, leucoencefalopatia e endocrinopatias (Kortmann *et al.*, 2003b). Num estudo com seguimento de 12 anos, comparando 195 pacientes com GBG com controlos saudáveis, verificou-se que os pacientes submetidos a radioterapia tinham défices cognitivos progressivos, associados a alterações radiológicas da substância branca (Klein *et al.*, 2002).

Em particular risco de toxicidade causada pela radiação estão crianças mais jovens, embora o limite de idade ainda não esteja estabelecido, com diferentes estudos a apontar 5, 8 ou 10 anos, e crianças com Neurofibromatose tipo 1, que apresentam um risco aumentado de vasculopatias, acidentes vasculares cerebrais, endocrinopatias e neoplasias secundárias induzidas por radiação (Guerreiro Stucklin *et al.*, 2016).

As técnicas mais recentes de radioterapia procuram limitar ao máximo a exposição dos tecidos saudáveis à acção nociva da radiação e a braquiterapia estereotáxica parece não ter efeitos adversos a longo prazo, mas há necessidade de mais estudos sobre os efeitos que têm no SNC de uma criança 10, 15 ou 20 anos após a irradiação para que se possa afirmar a sua maior segurança neste grupo de pacientes (Guerreiro Stucklin *et al.*, 2016).

Novas Terapêuticas

Os gliomas de baixo grau em idade pediátrica estão associados a uma baixa mortalidade e têm um risco de malignização muito reduzido, significando isto que muitas crianças afectadas atingem a vida adulta. Isso implica uma maior preocupação com a toxicidade e a alteração da qualidade de vida que os tratamentos actuais causam (Guerreiro Stucklin *et al.*, 2016).

Nas últimas décadas, um corpo de evidência crescente tem contribuído para uma mudança na estratégia terapêutica não-cirúrgica dos gliomas de baixo grau pediátricos que passa pelo uso preferencial da quimioterapia em detrimento da radioterapia, que está associada a uma toxicidade significativa. A quimioterapia permite o controlo tumoral, adiando ou mesmo evitando o uso da radioterapia. Infelizmente, a maioria dos regimes de quimioterapia usados nos GBG pediátricos progressivos ou recorrentes apresentam uma SLP aos 5 anos abaixo dos 60% (Fernández & Alonso, 2016).

Assim, no sentido de melhorar a eficácia e diminuir a toxicidade do tratamento não cirúrgico, novos agentes dirigidos a alvos moleculares específicos destes tumores, estão a ser desenvolvidos (Figura 5).

As Vias Alvo

Via Ras-Raf-MAPK

A via Ras-Raf-MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) está envolvida na proliferação, sobrevivência e senescência celulares (Nageswara Rao, Scafidi, Wells, & Packer, 2012). A primeira constatação de que estava envolvida na génese dos gliomas de baixo grau pediátricos sobreveio da verificação de um risco superior de desenvolver gliomas da via óptica em doentes com Neurofibromatose tipo 1. O gene *NF1*, quando mutado, forma uma proteína cujo domínio funcional (Ras-GDR, ou seja, *Ras-GAP-related domain*) está disfuncional, não conseguindo inibir as vias de transdução Raf e PI3K, resultando numa sobreactivação da via Ras-MAPK, que conduz a proliferação celular (Guerreiro Stucklin *et al.*, 2016; Kilday, Bartels, & Bouffet, 2014; Nageswara Rao *et al.*, 2012). Estudos recentes vieram demonstrar que virtualmente todos os gliomas de baixo grau pediátricos possuem activação da via da MAPK, sendo esta

causada por diversos mecanismos (Jacob *et al.*, 2009; Jones *et al.*, 2008). Assim, a via Ras-Raf-MAPK é um alvo terapêutico possível.

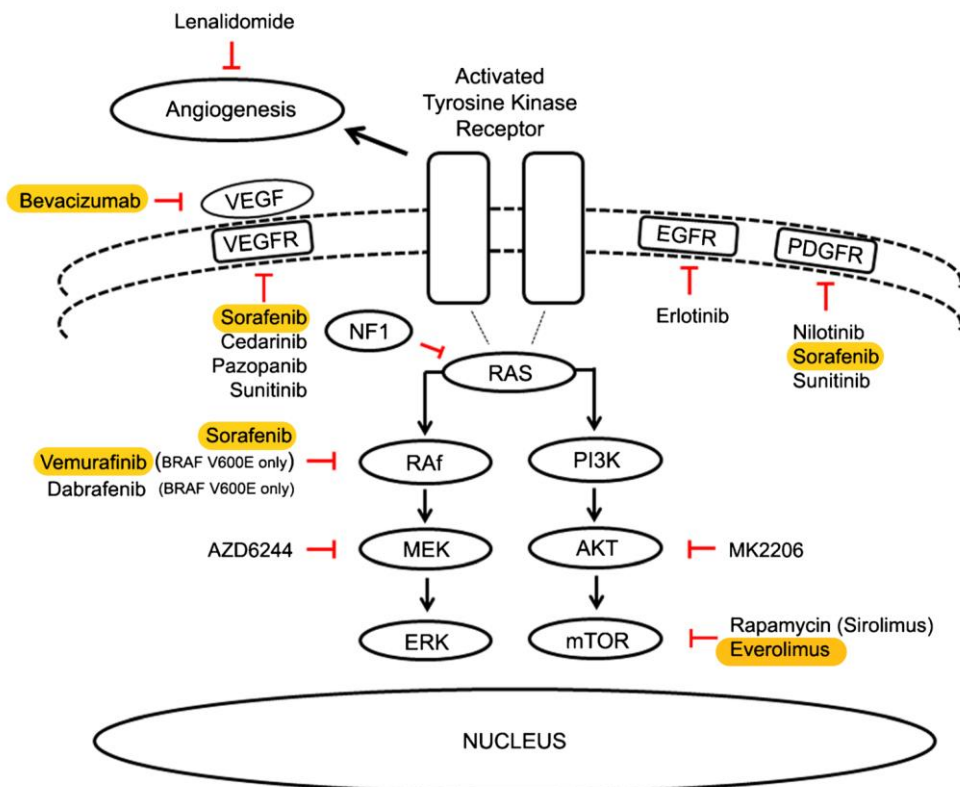


Figura 5 - Novos agentes terapêuticos que actuam nos componentes das vias de sinalização celular frequentemente activados nos gliomas de baixo grau pediátricos. EGFR: receptor do factor de crescimento epidérmico, ERK: cinase regulada do sinal extracelular, NF1: neurofibromatose tipo 1, mTOR: alvo da rapamicina nos mamíferos, PDGFR: receptor do factor de crescimento derivado das plaquetas, PI3K: fosfatidilinositol 3-cinase, VEGF: factor de crescimento endotelial vascular, VEGFR: receptor do factor de crescimento endotelial vascular. (Adaptado de Kilday, Bartels, & Bouffet, 2014)

Pfister em 2008, mostrou que as principais formas de activação da via da MAPK são a duplicação do gene *BRAF* e a mutação *missense* do *BRAF*^{V600E} (Pfister *et al.*, 2008). Em 2008, Jones *et al.* verificou que a duplicação em *tandem* no cromossoma 7q34 levava à fusão do gene *KIAA1549* com o gene *BRAF* em 66% dos astrocitomas pilocíticos (Jones *et al.*, 2008). Estudos subsequentes identificaram esta e outras fusões do gene *BRAF* noutros gliomas de baixo grau pediátricos, nomeadamente em astrocitomas pilomixóides, xantoastrocitomas pleomórficos, ganglioglioma, astrocitomas difusos e no tumor neuroepitelial disembríoplastico (Guerreiro Stucklin *et al.*, 2016). Verificou-se também que as fusões do *BRAF* são características dos gliomas de baixo grau

pediátricos, não sendo encontradas noutros tumores cerebrais (Jacob *et al.*, 2009; Jones *et al.*, 2013).

Relativamente ao *BRAF*^{V600E}, é a segunda alteração mais frequente nos GBG pediátricos (Pfister *et al.*, 2008). Estudos recentes analisaram a presença do *BRAF*^{V600E} em vários tumores do SNC. Embora também já encontrada em vários outros tipos de tumores, a mutação foi identificada em 9% dos astrocitomas pilocíticos, em 66% dos xantoastrocitomas e 18% dos gangliogliomas (Guerreiro Stucklin *et al.*, 2016). Consiste numa mutação pontual no codão 600 do gene *BRAF*, com troca de uma valina (V) por um glutamato (E). A mutação ocorre no segmento activador do *BRAF*, impedindo a sua capacidade auto-inibitória e levando à sua activação constitutiva. Por si só é incapaz de causar tumorigénese mas quando acompanhado de uma deleção homozigótica do *p16/CDKN2A*, induz malignização (Huillard *et al.*, 2012). Num estudo publicado em 2015, alterações recorrentes do *BRAF*^{V600E} e do *p16/CDKN2A* foram encontradas em gliomas de alto grau secundários em 39% e 57% dos pacientes, respectivamente (Mistry *et al.*, 2015). Gliomas de alto grau secundários são gliomas malignos com origem em gliomas de baixo grau que sofreram malignização. Adicionalmente, todas as alterações *BRAF*^{V600E} e 80% das *CDKN2A* presentes nos gliomas de alto grau tinham origem nas encontradas nos GBG correspondentes, reforçando a hipótese do seu potencial de malignização (Mistry *et al.*, 2015).

Via do PI3K-Akt-mTOR

A via do PI3K-Akt-mTOR está envolvida no crescimento celular, síntese proteica e apoptose (Nageswara Rao *et al.*, 2012). A desregulação desta via está associada ao SEGA, característico da Esclerose Tuberosa (ET). Os genes hamartina (*TSC1*) e tuberina (*TSC2*) formam um complexo proteico oncosupressor da via mTOR. Quando há uma mutação em qualquer um dos genes, esta via deixa de ser inibida resultando em crescimento e proliferação celulares anormais (Kilday *et al.*, 2014). Outras mutações esporádicas desta via foram também associadas a outros gliomas de baixo grau em crianças sem ET (Fernández & Alonso, 2016).

Receptores Tirosina Cinase

Os receptores tirosina cinase (RTC) são uma subclasse de receptores transmembranares, que actuam como reguladores fulcrais em muitos processos celulares, como o

metabolismo, a diferenciação e a proliferação (Nageswara Rao *et al.*, 2012). Os RTC são reguladores a montante na cascata de transdução de sinal e sinalizam tanto através da via da MAPK como da PI3K, havendo alguma comunicação entre ambas as vias (Kilday *et al.*, 2014). Os RTC mais importantes na biologia molecular dos GBG pediátricos incluem o EGFR (*epidermal growth factor receptor*), o PDGFR (*platelet-derived growth factor receptor*), o VEGFR (*vascular endothelial growth factor receptor*) e o FGFR (*fibroblast growth factor receptor*). A sinalização através destas proteínas promove o crescimento e a proliferação celulares e inibe a apoptose, tendo também um papel na angiogénese tumoral. A título de exemplo, duplicações do domínio tirosina cinase do *FGFR1* (*fibroblast growth factor receptor 1*) foram encontradas em vários gliomas de baixo grau pediátricos, através da sequenciação dos seus genomas (Zhang *et al.*, 2013). A duplicação do *FGFR1* torna este receptor constitutivamente activo, induzindo a activação das vias MAPK/ERK e PI3K (Zhang *et al.*, 2013). O papel fulcral dos RTC em vários processos essenciais para a tumorigénese torna-os alvos terapêuticos importantes.

No sentido de encontrar outros potenciais alvos terapêuticos para os gliomas de baixo grau, vários grupos de investigação estão a proceder a sequenciações genómicas integrais de tumores, tendo sido já reportados novos potenciais alvos moleculares (Kilday *et al.*, 2014).

Os Agentes

Vemurafenib

O vemurafenib é um inibidor específico do *BRAF^{V600E}*. Foi testado com sucesso e aprovado no tratamento dos melanomas metastáticos ou irresssecáveis que expressam esta mutação (Guerreiro Stucklin *et al.*, 2016). Encorajados por estes resultados, foi testado *in vitro* e *in vivo* em linhas celulares de astrocitomas pediátricos que expressavam a mutação *BRAF^{V600E}*, tendo-se objectivado um efeito antiproliferativo e melhoria da sobrevida em modelos animais (Fernández & Alonso, 2016). O vemurafenib foi já usado com sucesso em crianças (del Bufalo *et al.*, 2014; Nicolaides *et al.*, 2011; Rush, Foreman, & Liu, 2013; Skrypek, Foreman, Guillaume, & Moertel, 2014) e encontra-se agora a ser testado no que respeita à sua segurança e características

farmacocinéticas num ensaio clínico multicêntrico em crianças com gliomas recorrentes ou refractários apresentando a mutação *BRAF*^{V600E} (NCT01748149).

Dabrafenib

O dabrafenib é um inibidor da *BRAF*^{V600E}-cinase que compete com o ATP. Já foi usado com sucesso em pacientes com melanomas com a mutação *BRAF*^{V600E} e também em doentes adultos com GBG (Kilday *et al.*, 2014). Um caso clínico de uma criança com um ganglioglioma *BRAF*^{V600E}-positivo tratada com o dabrafenib, teve resultados promissores (Shih *et al.*, 2014). De momento, o agente está a ser avaliado num ensaio envolvendo crianças com tumores que expressam o *BRAF*^{V600E}, incluindo GBG, para determinar a sua segurança, tolerância e farmacocinética em formulação oral (NCT01677741). No futuro, será necessário fazer a detecção precoce desta mutação para identificar crianças que possam beneficiar deste tratamento (Kilday *et al.*, 2014).

Sorafenib

O sorafenib é um inibidor multi-cinase de primeira geração. Apresenta acção *in vitro* contra o *BRAF wild type* e a variante mutante *BRAF*^{V600E}, tal como contra o VEGFR, o PDGFR e o *c-kit* (Guerreiro Stucklin *et al.*, 2016). O problema de se inibirem simultaneamente várias cinases diferentes, com as suas complexas interacções, é que se torna difícil prever o resultado. Em 2014, num ensaio clínico de fase II que usou o sorafenib no tratamento de crianças com GBG, verificou-se uma progressão tumoral rápida em 82% dos participantes, encerrando precocemente o estudo (Karajannis *et al.*, 2014). Posteriormente, este efeito foi atribuído a uma activação paradoxal da MAPK, já evidenciada *in vitro* em linhas celulares que expressavam fusões do *BRAF* e *BRAF wild type* submetidas a tratamento com sorafenib, tendo-se observado também uma resistência dose-dependente (Karajannis *et al.*, 2014). Como nenhum dos intervenientes do estudo de 2014 tinha um tumor *BRAF*^{V600E}-positivo e a proteína deste sinaliza como um monómero (ao contrário da proteína da fusão do *BRAF*, que sinaliza como um dímero) teoriza-se que o *BRAF*^{V600E} seja sensível à inibição pelo sorafenib (Karajannis *et al.*, 2014).

Everolimus

Pode-se dizer que o maior sucesso da terapia molecular no campo dos GBG pediátricos foi a aprovação pela FDA do uso de everolimus para o tratamento de primeira linha de SEGA irressecáveis em crianças com ET (Kilday *et al.*, 2014; Krueger *et al.*, 2010). O everolimus é um inibidor do mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Num ensaio multicêntrico de fase III randomizado e controlado incluindo 117 participantes, o tratamento com everolimus resultou numa redução do volume tumoral de 50% ou mais em 35% dos indivíduos tratados. Embora tenha havido re-crescimento tumoral após a cessação do everolimus, novo tratamento com o agente reverteu a situação. Os efeitos adversos provocados pelo everolimus foram apenas de grau 1 e 2, sendo os mais comuns estomatite, ulcerações da mucosa oral, febre e convulsões (Franz *et al.*, 2013). Também num estudo de fase II usando o everolimus para o tratamento de 23 crianças com GBG recorrentes ou progressivos, foi obtida resposta parcial em 4 crianças e doença estável em 13 crianças (Mark W. Kieran, MD, PhD, X. Yao, M. Macy, S. Leary, T. MacDonald, J. Allen, J. Boklan, A. Smith, K. Nazemi, L. Gore, J. DiRenzo, A. Narendran, J. Perentesis, S. Prabhu, N. Pinches, & P. Manley, 2014).

Adicionalmente, os inibidores do mTOR funcionam como agentes modificadores da doença na ET, melhorando também as manifestações da pele, do rim e as neuropsicológicas (Guerreiro Stucklin *et al.*, 2016). Previamente ao uso de everolimus, demonstrou-se que um outro inibidor do mTOR – o sirolimus (rapamicina) – foi capaz de provocar a regressão de lesões em indivíduos com ET (Franz *et al.*, 2006).

Actualmente, estão em curso ensaios clínicos para o estudo do efeito do everolimus nas crianças com GBG recorrentes ou progressivos (NCT01734512) e nos GBG em crianças com neurofibromatose-1 (NCT01158651).

Bevacizumab

A angiogénese é fulcral para o crescimento dos GBG pediátricos. O bevacizumab (BVZ) é um anticorpo recombinante anti-VEGF que inibe especificamente a angiogénese, tendo demonstrado eficácia em vários tumores (Fernández & Alonso, 2016). Entre 2006 e 2009, 14 crianças com GBG recorrentes foram tratadas com BVZ. Destas, 12 tiveram resposta radiológica, tendo esta regredido com a cessação do tratamento em 11 casos. Em 4 crianças deste último grupo, o BVZ foi reintroduzido, verificando-se melhoria ou estabilização clínica e/ou radiológica em todas (Hwang *et*

al., 2013; Packer *et al.*, 2009). O *Pediatric Brain Tumor Consortium* conduziu um ensaio clínico de fase II envolvendo 35 crianças com GBG usando a combinação bevacizumab com irinotecan e alcançou estabilização da doença em 80% e uma SLP aos 2 anos de 47.8%. Porém, apenas 17% tinham doença estável 40 meses após a cessação do tratamento e sem um tratamento adicional (Sridharan Gururangan *et al.*, 2014). Os principais efeitos adversos atribuídos ao bevacizumab são fadiga ligeira e hipertensão, sendo a toxicidade grave rara e reversível com a descontinuação do fármaco. No entanto, os *follow ups* ainda são muito curtos para se perceber se há sequelas a longo prazo (Fernández & Alonso, 2016).

Existem outros agentes actualmente em estudo visto que este é um campo relativamente novo e com grande potencial de evolução e sucesso, mas ainda vamos ter de aguardar os ensaios clínicos necessários.

Conclusão

Os GBG são dos tumores mais prevalentes nas crianças e adolescentes e, embora não impliquem um risco de mortalidade elevado, podem ser responsáveis por morbilidade significativa. O tratamento actual destes tumores inclui a remoção cirúrgica, no caso de tumores ressecáveis, e o tratamento com quimioterapia, em primeira linha, ou radioterapia, em segunda linha, no caso de tumores irressecáveis. Se o tumor for totalmente removido, o prognóstico é excelente. Por outro lado, se o tumor não é ressecável, tem de se optar por uma das armas terapêuticas oncológicas mencionadas, que não garantem um prognóstico tão favorável, seja por recorrência da doença ou por toxicidade do tratamento.

As novas terapias moleculares dirigidas aos GBG trouxeram a promessa de diminuir a toxicidade dos tratamentos e ainda de superarem a eficácia dos tratamentos oncológicos actuais. Porém, serão necessários muitos estudos para se comprovar a eficácia destes novos agentes dirigidos a alvos moleculares específicos.

Os mecanismos moleculares responsáveis pela iniciação e progressão das várias formas de cancro estão a ser a pouco e pouco desvendados, conduzindo a uma medicina oncológica progressivamente mais personalizada. Um importante dado da nova classificação da OMS para os previamente designados gliomas de baixo grau é ajudar a definir o melhor tratamento para cada tumor específico. Assim, no futuro (brevemente, espero) a identificação de certos marcadores no genoma tumoral de cada indivíduo vai permitir que o tratamento das crianças com GBG seja feito com o agente (ou combinações de vários agentes e modalidades) mais adequado, diminuindo a imprevisibilidade do tratamento do cancro. Até lá, que se faça muita investigação científica!

Agradecimentos

Este, como todos os trabalhos que já fiz, não me tem a mim como único responsável da sua elaboração. Muito embora toda a percussão das teclas do computador tenha sido realmente efectuada com os meus dedos, todo o “trabalho por detrás do trabalho”, o “meta-trabalho”, teve muitos co-autores. Antes de mais, quero agradecer aos meus pais que me permitiram estar na universidade neste momento e investiram na minha aquisição de conhecimentos e, ultimamente, no meu futuro. Adicionalmente, manifesto o meu apreço particular pela minha mãe por me ter ensinado, nos tempos idos do ensino básico, a fazer qualquer trabalho escrito e ter sido, desde então, a correctora final de todos eles.

Agradeço à minha orientadora, a Prof. Doutora Cláudia Faria, na qual encontro um modelo do profissional que quero ser e que me permitiu fazer uma tese numa área que me interessa particularmente na Medicina e que, para mim, tem um significado especial no meu percurso académico: a Neurocirurgia.

De seguida, não posso deixar de mencionar as duas pessoas que me deram a conhecer o significado de uma tese (e que, simultaneamente, me fizeram temer o momento em que eu tivesse de fazer a minha): a minha irmã, Inês, e o meu padrinho de crisma, Pedro. Ambos, através de maneiras diametralmente opostas, me mostraram a dedicação e gosto que é preciso ter pelo tema que se estuda.

Quero agradecer também à minha namorada, Joana, que é a maior força motriz que me dá ânimo para continuar a investir e, por vezes sacrificar, aquilo que é necessário, para que consiga atingir o extraordinário. Foi ela também a revisora final de cada uma das correspondências envolvidas no processo da elaboração do trabalho final de mestrado, que não são poucas.

Por último, quero exprimir o meu reconhecimento ao grupo de amigos mais paciente e informativo de sempre, os verdadeiros responsáveis de ainda não me ter esquecido de nenhuma data ou prazo ou informação fulcral para a minha transição até ao 6º ano: Carolina Roias, Diogo Maia, Catarina Cabral, Filipa Nunes, André Parra e Miriam Garrido.

Bibliografia

- Ater, J. L., Zhou, T., Holmes, E., Mazewski, C. M., Booth, T. N., Freyer, D. R., ... Pollack, I. F. (2012). Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: A report from the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 30(21), 2641–2647. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.6054>
- Bandopadhyay, P., Bergthold, G., London, W. B., Goumnerova, L. C., Morales La Madrid, A., Marcus, K. J., ... Manley, P. E. (2014). Long-term outcome of 4,040 children diagnosed with pediatric low-grade gliomas: An analysis of the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database. *Pediatric Blood and Cancer*, 61(7), 1173–1179. <https://doi.org/10.1002/pbc.24958>
- Bouffet, E., Jakacki, R., Goldman, S., Hargrave, D., Hawkins, C., Shroff, M., ... Baruchel, S. (2012). Phase II study of weekly vinblastine in recurrent or refractory pediatric low-grade glioma. *Journal of Clinical Oncology*, 30(12), 1358–1363. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.5843>
- Cappellano, A. M., Petrilli, A. S., da Silva, N. S., Silva, F. A., Paiva, P. M., Cavalheiro, S., & Bouffet, E. (2015). Single agent vinorelbine in pediatric patients with progressive optic pathway glioma. *Journal of Neuro-Oncology*, 121(2), 405–412. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1652-6>
- De Robles, P., Fiest, K. M., Frolkis, A. D., Pringsheim, T., Atta, C., St. Germaine-Smith, C., ... Jette, N. (2015). The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: A systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncology*, 17(6), 776–783. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou283>
- del Bufalo, F., Carai, A., Figà-Talamanca, L., Pettorini, B., Mallucci, C., Giangaspero, F., ... Mastronuzzi, A. (2014). Response of recurrent BRAFV600E mutated ganglioglioma to Vemurafenib as single agent. *Journal of Translational Medicine*, 12(December), 356. <https://doi.org/10.1186/s12967-014-0356-1>
- Elia-Pasquet, S., Provost, D., Jaffré, A., Loiseau, H., Vital, A., Kantor, G., ... Vignes, J. R. (2004). Incidence of central nervous system tumors in Gironde, France. *Neuroepidemiology*, 23(3), 110–117. <https://doi.org/10.1159/000075953>
- Fernández, M. B., & Alonso, V. P. (2016). Conventional chemotherapy and perspectives for molecular-based oncological treatment in pediatric hemispheric low-grade gliomas. *Child's Nervous System*, 32(10), 1939–1945. <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3132-0>
- Franz, D. N., Belousova, E., Sparagana, S., Bebin, E. M., Frost, M., Kuperman, R., ... Jozwiak, S. (2013). Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): A multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 381(9861), 125–132. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61134-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61134-9)
- Franz, D. N., Leonard, J., Tudor, C., Chuck, G., Care, M., Sethuraman, G., ... Crone, K. R. (2006). Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Annals of Neurology*, 59(3), 490–498. <https://doi.org/10.1002/ana.20784>
- Gnekow, A., Falkenstein, F., & von Horstein, S. (2012). Long-term follow-up of the multicenter, multidisciplinary treatment study HIT-LGG-96 for low-grade glioma in children and adolescents of the German Speaking Society of Pediatric Oncology and Hematology. *Neuro Oncol*, 14(14), 1265–1284.
- Guerreiro Stucklin, A. S., Tabori, U., & Grotzer, M. A. (2016). The Changing Landscape of Pediatric Low-Grade Gliomas: Clinical Challenges and Emerging Therapies. *Neuropediatrics*, 47(2), 70–83. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1570491>
- Gururangan, S., Fangusaro, J., Poussaint, T. Y., McLendon, R. E., Onar-Thomas, A., Wu, S., ... Kun, L. E. (2014). Efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent low-grade gliomas - A Pediatric Brain Tumor Consortium study. *Neuro-Oncology*, 16(2), 310–317. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not154>

- Gururangan, S., Fisher, M. J., Allen, J. C., Herndon, J. E., Quinn, J. A., Reardon, D. A., ... Friedman, H. S. (2007). Temozolomide in Children with progressive low-grade glioma. *Neuro-Oncology*, 9(2), 161–168. <https://doi.org/10.1215/15228517-2006-030>
- Huillard, E., Hashizume, R., Phillips, J. J., Griveau, A., Ihrie, R. A., Aoki, Y., ... Rowitch, D. H. (2012). Cooperative interactions of BRAFV600E kinase and CDKN2A locus deficiency in pediatric malignant astrocytoma as a basis for rational therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(22), 8710–8715. <https://doi.org/10.1073/pnas.1117255109>
- Hwang, E. I., Jakacki, R. I., Fisher, M. J., Kilburn, L. B., Horn, M., Vezina, G., ... Packer, R. J. (2013). Long-term efficacy and toxicity of bevacizumab-based therapy in children with recurrent low-grade gliomas. *Pediatric Blood & Cancer*, 60(5), 776–782. <https://doi.org/10.1002/pbc.24297>
- Jacob, K., Albrecht, S., Sollier, C., Faury, D., Sader, E., Montpetit, A., ... Jabado, N. (2009). Duplication of 7q34 is specific to juvenile pilocytic astrocytomas and a hallmark of cerebellar and optic pathway tumours. *British Journal of Cancer*, 101(4), 722–733. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605179>
- Jacques, G., & Cormac, O. (2013). *Central nervous system tumors. Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 112). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52910-7.00015-5>
- Johnson, K. J., Cullen, J., Barnholtz-Sloan, J. S., Ostrom, Q. T., Langer, C. E., Turner, M. C., ... Scheurer, M. E. (2014). Childhood brain tumor epidemiology: A brain tumor epidemiology consortium review. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 23(12), 2716–2736. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0207>
- Jones, D. T. W., Hutter, B., Jäger, N., Korshunov, A., Kool, M., Warnatz, H.-J., ... Pfister, S. M. (2013). Recurrent somatic alterations of FGFR1 and NTRK2 in pilocytic astrocytoma. *Nature Genetics*, 45(8), 927–932. <https://doi.org/10.1038/ng.2682>
- Jones, D. T. W., Kocialkowski, S., Liu, L., Pearson, D. M., Bäcklund, L. M., Ichimura, K., & Collins, V. P. (2008). Tandem duplication producing a novel oncogenic BRAF fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas. *Cancer Research*, 68(21), 8673–8677. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-2097>
- Karajannis, M. A., Legault, G., Fisher, M. J., Milla, S. S., Cohen, K. J., Wisoff, J. H., ... Allen, J. C. (2014). Phase II study of sorafenib in children with recurrent or progressive low-grade astrocytomas. *Neuro-Oncology*, 16(10), 1408–1416. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou059>
- Kilday, J.-P., Bartels, U. K., & Bouffet, E. (2014). Targeted Therapy in Pediatric Low-Grade Glioma. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 14(4), 441. <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0441-0>
- Klein, M., Heimans, J. J., Aaronson, N. K., Van Der Ploeg, H. M., Grit, J., Muller, M., ... Taphoorn, M. J. B. (2002). Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: A comparative study. *Lancet*, 360(9343), 1361–1368. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11398-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11398-5)
- Kortmann, R. D., Timmermann, B., Taylor, R. E., Scarzello, G., Plasswilm, L., Paulsen, F., ... Bamberg, M. (2003a). Current and future strategies in radiotherapy of childhood low-grade glioma of the brain. Part I: Treatment modalities of radiation therapy. *Strahlentherapie Und Onkologie*, 179(8), 509–520. <https://doi.org/10.1007/s00066-003-9104-9>
- Kortmann, R. D., Timmermann, B., Taylor, R. E., Scarzello, G., Plasswilm, L., Paulsen, F., ... Bamberg, M. (2003b). Current and future strategies in radiotherapy of childhood low-grade glioma of the brain. Part II: Treatment-related late toxicity. *Strahlentherapie Und Onkologie*, 179(9), 585–597. <https://doi.org/10.1007/s00066-003-8104-0>
- Krueger, D. A., Care, M. M., Holland, K., Agricola, K., Tudor, C., Mangeshkar, P., ... Franz, D. N. (2010). Everolimus for Subependymal Giant-Cell Astrocytomas in Tuberous Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 363(19), 1801–1811. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001671>

- Lassaletta, A., Zapotocky, M., Bouffet, E., Hawkins, C., & Tabori, U. (2016). An integrative molecular and genomic analysis of pediatric hemispheric low-grade gliomas: an update. *Child's Nervous System*, 32(10), 1789–1797. <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3163-6>
- Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvet, A., ... Kleihues, P. (2007). The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathologica*, 114(2), 97–109. <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0243-4>
- Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., ... Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*, 131(6), 803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- Kieran, M. W., Yao, X., Macy, M., Leary, S., Cohen, K., MacDonald, T., ... Chi, S. (2014). FINAL RESULTS OF A PROSPECTIVE MULTI-INSTITUTIONAL PHASE II STUDY OF EVEROLIMUS (RAD001), AN MTOR INHIBITOR, IN PEDIATRIC PATIENTS WITH RECURRENT OR PROGRESSIVE LOW-GRADE GLIOMA. A POETIC CONSORTIUM TRIAL. *Neuro-Oncology*, 16(Suppl 3), iii27. <http://doi.org/10.1093/neuonc/nou208.15>
- Massimino, M., Spreafico, F., Cefalo, G., Riccardi, R., Tesoro-Tess, J. D., Gandola, L., ... Fossati-Bellani, F. (2002). High response rate to cisplatin/etoposide regimen in childhood low-grade glioma. *Journal of Clinical Oncology*, 20(20), 4209–4216. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.08.087>
- Massimino, M., Spreafico, F., Riva, D., Biassoni, V., Poggi, G., Solero, C., ... Giangaspero, F. (2010). A lower-dose, lower-toxicity cisplatin-etoposide regimen for childhood progressive low-grade glioma. *Journal of Neuro-Oncology*, 100(1), 65–71. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0136-6>
- Mishra, K. K., Squire, S., Lamborn, K., Banerjee, A., Gupta, N., Wara, W. M., ... Haas-Kogan, D. A. (2010). Phase II TPDCV protocol for pediatric low-grade hypothalamic/chiasmatic gliomas: 15-Year update. *Journal of Neuro-Oncology*, 100(1), 121–127. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0151-7>
- Mistry, M., Zhukova, N., Merico, D., Rakopoulos, P., Krishnatry, R., Shago, M., ... Tabori, U. (2015). BRAF mutation and CDKN2A deletion define a clinically distinct subgroup of childhood secondary high-grade glioma. *Journal of Clinical Oncology*, 33(9), 1015–1022. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.3922>
- Müller, K., Gnekow, A., Falkenstein, F., Scheiderbauer, J., Zwiener, I., Pietsch, T., ... Kortmann, R. D. (2013). Radiotherapy in pediatric pilocytic astrocytomas: A subgroup analysis within the prospective multicenter study HIT-LGG 1996 by the German Society of Pediatric Oncology and Hematology (GPOH). *Strahlentherapie Und Onkologie*, 189(8), 647–655. <https://doi.org/10.1007/s00066-013-0357-7>
- Nageswara Rao, A. A., Scafidi, J., Wells, E. M., & Packer, R. J. (2012). Biologically targeted therapeutics in pediatric brain tumors. *Pediatric Neurology*, 46(4), 203–211. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.02.005>
- Nicolaides, T. P., Li, H., Solomon, D. A., Hariono, S., Hashizume, R., Barkovich, K., ... David James, C. (2011). Targeted therapy for BRAF V600E malignant astrocytoma. *Clinical Cancer Research*, 17(24), 7595–7604. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1456>
- Packer, R. J., Jakacki, R., Horn, M., Rood, B., Vezina, G., MacDonald, T., ... Cohen, B. (2009). Objective response of multiply recurrent low-grade gliomas to bevacizumab and irinotecan. *Pediatric Blood & Cancer*, 52(7), 791–795. <https://doi.org/10.1002/pbc.21935>
- Packer, R. J., Pfister, S., Bouffet, E., Avery, R., Bandopadhyay, P., Bornhorst, M., ... Kieran, M. (2016). Pediatric low-grade gliomas: implications of the biologic era. *Neuro-Oncology*, (August), now209. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now209>
- Pfister, S., Janzarik, W. G., Remke, M., Ernst, A., Werft, W., Becker, N., ... Reifenberger, G. (2008). BRAF gene duplication constitutes a mechanism of MAPK pathway activation in low-grade

- astrocytomas. *Journal of Clinical Investigation*, 118(5), 1739–1749.
<https://doi.org/10.1172/JCI33656DS1>
- Prados, M. D., Edwards, M. S. B., Rabbitt, J., Lamborn, K., Davis, R. L., & Levin, V. A. (1997). Treatment of pediatric low-grade gliomas with a nitrosourea-based multiagent chemotherapy regimen. *Journal of Neuro-Oncology*, 32(3), 235–241. <https://doi.org/10.1023/A:1005736104205>
- Rush, S., Foreman, N., & Liu, A. (2013). Brainstem ganglioglioma successfully treated with vemurafenib. *Journal of Clinical Oncology*, 31(10), 159–160.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.1568>
- Shih, K. C., Shastry, M., Williams, J. T., Jelsma, P. F., Abram, S. R., Ayyanar, K., ... Infante, J. R. (2014). Successful treatment with dabrafenib (GSK2118436) in a patient with ganglioglioma. *Journal of Clinical Oncology*, 32(29), e98–e100. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.48.6852>
- Sievert, A. J., & Fisher, M. J. (2009). Pediatric Low-Grade Gliomas. *Journal of Child Neurology*, 24(11), 1397–1408. <https://doi.org/10.1177/0883073809342005>
- Skrypek, M., Foreman, N., Guillaume, D., & Moertel, C. (2014). Pilomyxoid astrocytoma treated successfully with vemurafenib. *Pediatric Blood and Cancer*, 61(11), 2099–2100.
<https://doi.org/10.1002/pbc.25084>
- Wisoff, J. H., Sanford, R. A., Heier, L. A., Sposto, R., Burger, P. C., Yates, A. J., ... Kun, L. E. (2011). Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas: A prospective multi-institutional study from the children's oncology group. *Neurosurgery*, 68(6), 1548–1554.
<https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e318214a66e>
- Zhang, J., Wu, G., Miller, C. P., Tatevossian, R. G., Dalton, J. D., Tang, B., ... Ellison, D. W. (2013). Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas. *Nature Genetics*, 45(6), 602–612. <https://doi.org/10.1038/ng.2611>

Anexos

Astrocytic tumors

Grade 1

Pilocytic astrocytoma—biphasic pattern, rosenthal fibers, microcysts, eosinophilic granular bodies

Subependymal giant cell astrocytoma—large gangliod astrocytes

Grade 2

Diffuse astrocytoma (fibrillary,^b gemistocytic, or protoplasmic)—nuclear atypia with very rare or absent mitoses, microcysts containing mucinous fluid

Pilomyxoid astrocytoma—prominent mucoid matrix, angiocentric arrangement of monomorphous, bipolar tumor cells, rosenthal fibers, eosinophilic granular bodies

Pleomorphic xanthoastrocytoma—pleomorphic and lipidized cells, surrounding reticulin network, eosinophilic granular bodies

Oligodendroglial tumors

Grade 2

Oligodendroglial—monomorphic cells, uniform round nuclei, perinuclear halos, microcalcifications, mucoid/cystic degeneration, dense network of branching capillaries

Neuronal and mixed neuronal-glial tumors

Grade 1

Ganglioglioma—combination of neoplastic, mature ganglion cells, and neoplastic glial cells

Gangliocytoma—irregular groups of large, multipolar neurons with dysplastic features

Desmoplastic infantile ganglioglioma—prominent desmoplastic stroma, poorly differentiated neuroepithelial cells, deeply basophilic nuclei

Dysembryoplastic neuroepithelial tumor—hallmark “specific glioneuronal element”

^a WHO *Classification of Tumors of the CNS*. 3rd ed.³

^b Most diffuse astrocytomas in children are fibrillary.

Tabela 1 - Aspectos histológicos característicos de gliomas de baixo grau pediátricos. (Adaptado de Sievert & Fisher, 2009)

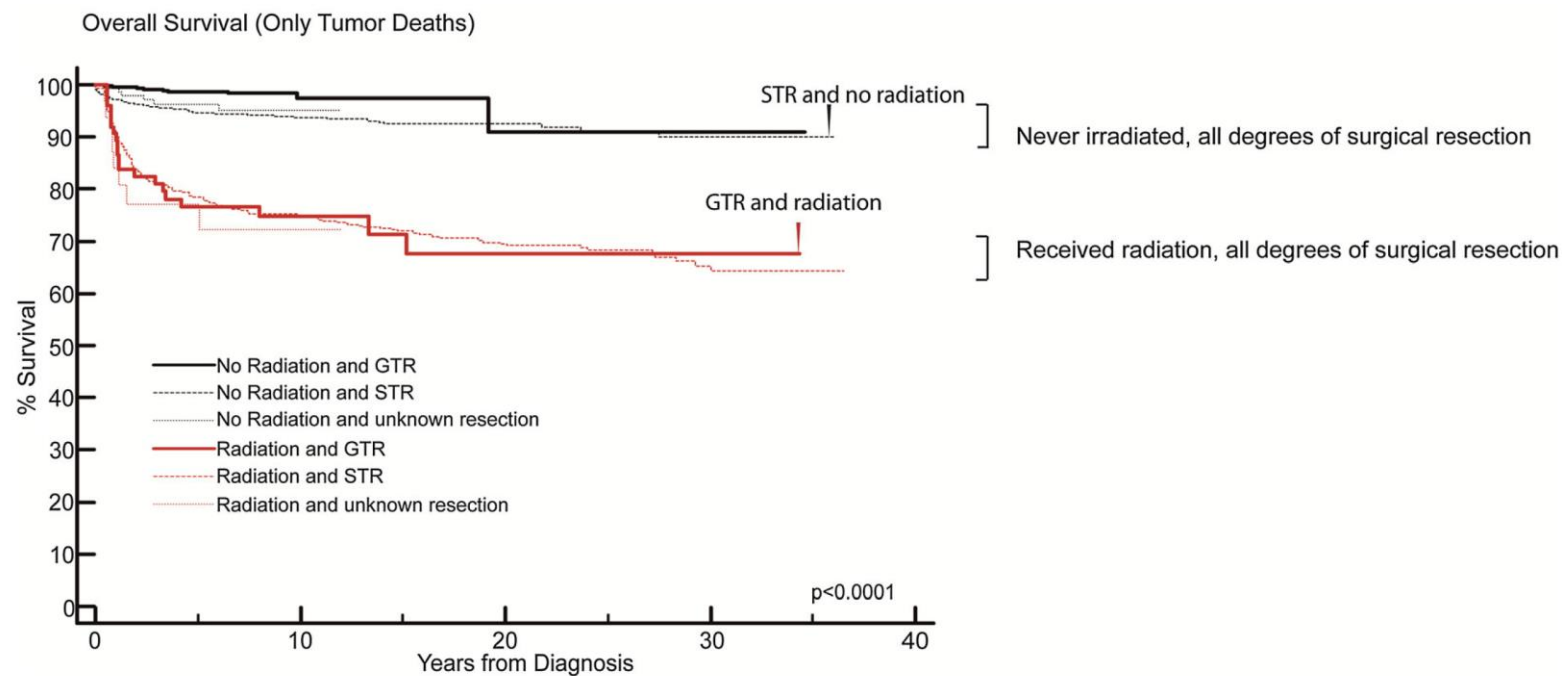


Figura Suplementar 1 - Os pacientes com gliomas de baixo grau pediátricos que fizeram radioterapia têm uma sobrevida global inferior quando comparados com os pacientes que não fizeram radioterapia. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida global dos pacientes com gliomas de baixo grau pediátricos incluindo apenas a mortalidade relacionada com tumor mostrando os outcomes das crianças que fizeram radioterapia e extensão da remoção cirúrgica. Pacientes submetidos a uma remoção subtotal que não fizeram radioterapia (curva indicada com a seta preta) tiveram outcomes superiores aos dos pacientes submetidos a uma remoção cirúrgica total que fizeram radioterapia (curva indicada com a seta vermelha). (Adaptado de Bandopadhyay et al., 2014)

